Münster 1936 No 140 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westfalen
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Über die Wirkung kreislaufwirksamer körpereigener Stoffe auf die Diurese.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Theodor Joka
aus Münster / Westf.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber die Wirkung kreislaufwirksamer körpereigener Stoffe auf die Diurese.

Durch die Untersuchungen[1]) der letzten Jahre ist eine Gruppe von körpereigenen Intermediär- oder Zellzerfallsprodukten bekannt geworden, deren charakteristische Eigenschaft ihre hohe Kreislaufwirksamkeit ist. Neben Histamin und sog. histaminähnlichen Stoffen sind vor allem die cholinähnlichen und adenosinartigen Stoffe mit zahlreichen physiologischen und pathologisch-physiologischen Vorgängen in Verbindung gebracht worden. Durch die Untersuchungen von Z i p f und Mitarbeitern[2]) kann als erwiesen gelten, daß die adenosinartigen Stoffe schon normalerweise eine wichtige Rolle im Tierkörper spielen. Auch für die biologische Bedeutung der cholin- bzw. acetylcholinähnlichen Stoffe sind gewichtige Befunde[3]) beigebracht worden.

Bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse darf nicht übersehen werden, daß die Isolierung einer aktiven Substanz,

---

[1]) H. H. Dale: Arch. exp. Path. u. Pharm. 167, 21, 1932; W. Feldberg u. E. Schilf, Histamin, Berlin, J. Springer, 1930; F. Volhard: Arch. exp. Path. u. Pharm. 167, 62, 1932; K. Zipf: Klin. Wo. 1931, S. 1521, Arch. exp. Pathol. 167, 621, 1932, Z. f. Kurortwissensch. H. 8, 467, 1932.

[2]) K. Zipf: Klin. Wo. 1931, S. 1521 — Z. f. Kurortwissensch. H. 8, 467, 1932, — Verhdl. d. Dtsch. Ges. f. innere Med., 44. Kongreß, Wiesbaden 1932, S. 70.

[3]) Loewy, O.: Naturwissenschaften, 1926, 14. Jg. S. 994; Dale, H. H. u. A. W. Dudley, Journ. of physiol. 68, 97, 1929 — Z. physiol. Chem. 198, 85, 1931; Feldberg, W. u. O. Krayer: Arch. exp. Pathol. 172, 170, 1933; Feldberg, W. u. P. Rosenfeld, Pflügers Arch. 232, 212, 1933; Gollwitzer-Meyer: Arch. exp. Pathol. 174, 456, 1934 u. 176, 642, 1934; Krayer, O. u. Verney, E. B. 13. Tg. d. Dtsch. physiol. Ges. in Göttingen 1934 — Ronas Berichte 1934, Bd. 81, S. 376; F. Plattner: Pflügers Arch. 230, 1932, S. 705; F. Plattner u. E. Kranich: ebenda 230, 356, 1932; Vogelfanger, I.: Z. f. phys. Chem. 214, 109, 1933; Strack, E., Neubauer, E. u. H. Geißendörffer ebenda 220, 217, 1933; Bischoff, C., Grab, W. u. I. Kapfhammer: ebenda 207, 57, 1932; Kahlson, G. Arch. exp. Pathol. 175, 198, 1934; Velhagen, jun. K. Kl. Wo. 1931, 1816; Dale, H. H.: Arch. exp. Pathol. 167, 21, 1932; Gollwitzer-Meyer, K. u. L. M. Otte: ebenda 171, 1, 1933; Babkin, BP. Gibbs, O. S. u. H. Wolff: ebenda 108, 32, 1932 Gibbs, O. S. u. J. Szelöczy: ebenda 168, 64, 1932.

selbst aus lebensfrischem Material, nicht genügt, um ihr Vorkommen in vivo und ihre physiologische Bedeutung sicherzustellen. Das gilt in gleicher Weise für alle bisher aus tierischem Material gewonnenen pharmakologisch wirksamen Substanzen. Gegenüber den adenosinartigen und acetylcholinähnlichen sind heute die histaminähnlichen Substanzen an Bedeutung zurückgetreten. Im frischen nativen und defibrinierten Blut, ebenso im steril gealterten Blut kommen letztere normalerweise garnicht vor (Guttentag[4]), Zipf u. Hülsmeyer[5])) und in frischen Organextrakten sind die nach Zipf[6]) ebenfalls nicht in wirksamer Form und in biologisch nachweisbarer Menge vorhanden. Das schließt natürlich nicht aus, daß Histamin unter gewissen pathologischen Bedingungen (Gasbrand etc.) gebildet werden und aus großen Mengen normalen Gewebes, das Histidin, die Muttersubstanz des Histamins, enthält, gewonnen werden kann. Ein zwingender Beweis für die biologische Bedeutung des Histamins liegt aber bis jetzt nicht vor. Aehnliches gilt auch vom Frey-Krautschen Kreislaufhormon[7]) (Kallikrein), von dem Euler Gaddumschen depressorischen Stoff[8]) und von der hypotensiven Substanz von Lange u. Felix[9]). Wenn von letzterer gesagt wird, daß ca. 60 % der depressorischen Wirksamkeit von Organextrakten auf sie zurückzuführen sind, so mag das vielleicht für das tierische Gekröse als Ausgangsmaterial gelten. In wässrigen und wässrig-alkoholischen Extrakten von Blut, Muskel, Niere, Leber, Milz, Gehirn und Herz ist der weitaus größte Teil der depressorischen Wirkung bei Verwendung von lebensfrischem Ausgangsmaterial und einer schonenden Verarbeitungsweise nach Zipf[10]) auf die adenosinartigen Stoffe zu beziehen. Es ist keineswegs sicher, daß der Felix'sche Stoff in frischen wässrigen Extrakten enthalten ist.

Der therapeutische Wert dieser z. T. hochwirksamen Stoffe (z. B. Kallikrein-Padutin) wird bis jetzt nicht einheitlich beurteilt. Das ist deshalb nicht ganz verständlich, weil die pharmakologische Wirkung der genannten Stoffe im Tierexperiment durchaus eindeutig ist; allen ist eine starke Kreislaufwirkung

---

[4]) Guttentag, O. G.: Arch. exp. Pathol. 162, 727, 1931.
[5]) Zipf, K. u. Hülsmeyer, P.: ebenda 173, 1, 1933.
[6]) Zipf, K.: Pharmakologische Grundlagen d. Lebertheraphie in „der Weg zur rationellen Therapie". G. Thieme, Leipzig, 1932, 161.
[7]) Frey, E. K. u. Kraut, H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 133, 1, 1928.
[8]) Euler, U. G. v. u. Gaddum, Journ. of physiol. 72, 74, 1931.
[9]) Lange, Fr.: Münch. med. Wo. 1930, 1095 — Feleix, K. u. Putzer-Reybegg, A. v., ebenda, 1930, 2097.
[10]) Zipf, K.: Klin. Wo. 1931, 1521.

gemeinsam. Im akuten Versuch kommt es zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks, die aber rasch ausgeglichen wird. Das gesamte Strombett erfährt eine starke Umformung, deren Ursache eine Tonusabnahme großer peripherer Gefäßgebiete ist und an der je nach der Art des wirksamen Stoffes die kleinen Arterien, Kapillaren und Venen in wechselndem Maße beteiligt sind. Neben der Abnahme des Gefäßtonus spielen vielfach noch Vorgänge im kleinen Kreislauf, am Herzen oder an den Lebervenen eine gewisse Rolle.

Den Nierengefäßen kommt dabei eine Sonderstellung zu. Ihre Durchblutung nimmt in situ parallel der Blutdrucksenkung ab, ohne sich aber rein druckpassiv zu verhalten. Onkometrische Messungen (Z i p f [11])) haben es wahrscheinlich gemacht, daß bei den adenosinartigen Stoffen noch eine aktive gegenregulatorische Tonuszunahme der Nierengefäße, wohl infolge Erregung pressoreceptorischer Nierennerven, eintritt. An Kaninchen, Hund und Katze konnte nämlich festgestellt werden, daß die Volumverminderung der Niere die Blutdrucksenkung längere Zeit überdauert und daß bei geeigneter Dosierung das Nierenvolumen stark abnimmt, ohne daß der Blutdruck überhaupt gesenkt wird.

Da die harnabsondernde Tätigkeit der Nieren weitgehend abhängig ist von der Höhe des arteriellen Blutdrucks und der Durchströmungsgröße der Nierengefäße, so lag die Frage nahe, in welcher Weise die adenosinartigen Stoffe und ähnlich wirkende Substanzen die Diurese beeinflussen. Der Beantwortung dieser Frage dienten Versuche an Kaninchen, die in folgender Weise durchgeführt wurden.

I. Methodik.

Bei konstant ernährten Kaninchen wurden in Urethannarkose in beide Ureteren feine Glaskanülen eingeführt, die das getrennte Auffangen des Harnes der rechten und linken Niere gestatteten. Der Harn wurde jeweils in Fünfminutenportionen gesammelt und gemessen. Um eine möglichst gleichmäßige Diurese zu erhalten, wurde den Versuchstieren von der Jugularvene aus physiologische Kochsalz- oder Ringerlösung mit konstanter Geschwindigkeit infundiert. Sobald die Diurese drei aufeinanderfolgende gleiche Fünfminutenportionen zeigte, wurde die zu prüfende Lösung von der Ohrvene aus intravenös injiziert.

[11]) Zipf, K.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 167. 621, 1932.

In Kontrollversuchen wurde die Wirkung der verwendeten Menge des Lösungsmittels festgestellt.

II. Experimenteller Teil.

1. Versuche mit adenosinartigen Stoffen.

Von adenosinartigen Stoffen wurden Adenosin, Hefeadenylsäure und Muskeladenylsäure untersucht. Alle drei Substanzen führten zu übereinstimmenden Ergebnissen (Tab. 1).

Tabelle 1.

Wirkung von adenosinartigen Stoffen auf die Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
4,7 ccm	4,8	1 mg Adenosin	0,9	1,5	4,7	6,8	7,2	5,4	5,2	4,9
5,2	5,0	1 mg Adenosin	1,4	1,9	5,2	7,4	6,8	5,7	5,0	4,9
3,9	3,8	1 mg hefeadenylsaures Natrium	1,4	2,4	4,5	5,8	4,7	4,0	3,5	3,6
3,6	3,6	1 mg hefeadenylsaures Natrium	1,2	2,2	4,5	6,0	5,5	5,2	4,3	4,1
4,1	4,0	4 mg muskeladenylsaures Natrium	2,1	3,4	4,1	9,4	14,0	12,2	9,1	5,0
4,4	4,5	2 mg muskeladenylsaures Natrium	2,6	3,2	5,6	7,2	8,3	7,2	6,3	4,7

Zunächst kam es zu einer Abnahme der Diurese. Sie betrug zwischen 42 und 81 mg %. Ihr folgte bald eine Diuresesteigerung, die sich zwischen 48 und 250 % hielt und einige Zeit anhielt.

2. Versuche mit adenosinartig wirkenden Extrakten (Lakarnol, Myoston).

Die verwendeten Organextrakte Lakarnol und Myoston sind Handelspräparate, deren wirksame Stoffe im ersteren Falle Adenosin, im letzteren Falle Adenylsäure neben Spuren von

Adenosin sind (vgl. Joos[12])). Beim Kaninchen, Katze und Hund bewirkten Lakarnol und Myoston, wie zu erwarten, Senkung des arteriellen Blutdrucks. Das Nierenvolumen nimmt parallel der Blutdrucksenkung, aber auch ohne Auftreten der letzteren stark ab und erreicht erst nach einigen Minuten wieder seine normale Größe.

Die Diurese wird wie durch reines Adenosin und durch Muskeladenylsäure zunächst gehemmt und dann gesteigert. (Tabelle 2).

3. Versuche mit Hefenukleinsäure.

Die Hefenukleinsäure, ein Polynukleotid mit Adenylsäure als Baustein, kann pharmakologisch zu den adenosinartigen Stoffen gezählt werden. Sie wirkt nach Zipf[13]) ähnlich wie Adenylsäure, nur schwächer und anhaltender.

Tabelle 2.

Wirkung von Lakarnol und Myoston auf der Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
5,6 ccm	5,6	1 ccm Lakarnol	2,2	9,1	5,7	5,3	5,7	5,8	5,7	—
5,0	5,0	1 ccm Lakarnol	1,9	7,6	7,7	7,7	6,2	5,1	5,0	4,6
3,5	3,5	0,5 ccm Lakarnol	2,8	3,2	3,3	3,6	3,8	3,5	3,3	3,6
3,6	3,6	1 ccm Lakarnol	2,0	2,6	3,2	8,7	7,2	5,1	4.0	3,3
6,5	6,5	2 ccm Myoston	3.4	5,9	7,6	7,1	8,0	7,2	6,4	—
5,3	5,4	1 ccm Myoston	3,3	4,2	6,4	5,1	5,0	4,9	5,2	5,5

Schon durch wenig eingreifende chemische Maßnahmen, ebenso im Darm und Blut wird sie in Mononukleotide aufgespalten. Nach Zipf[14]) wirkt die Hefenukleinsäure wahrscheinlich durch Abspaltung von Adenylsäure. Der Blutdruck wird

[12]) Joos, G.: Klin. Wo. 1932, 1906 und Klin. Wo. 1933, 777.
[13]) Zipf, K.: Klin. Wo. 1931, 1521.
[14]) Zipf, K.: Klin. Wo. 1931, 1521.

durch wirksame Gaben von Hefenukleinsäure gesenkt, das Nierenvolumen nimmt ab. Beide Wirkungen halten längere Zeit an. Die Verminderung des Nierenvolumens kann auch ohne Blutdrucksenkung auftreten.

Die Diurese wird bei Injektion von 1—2 ccm einer 5 %igen Lösung von Natrium nucleinicum sehr stark gedrosselt, (Tabelle 3) kehrt aber nach etwa 20 Minuten oder später zur Norm zurück. Eine Vermehrung der Diurese tritt nur bei kleineren Gaben ein.

Tabelle 3.

Wirkung von Hefenucleinsäure auf die Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
4,3 ccm	4,1	50 g hefenuclein-saures Natrium	1,0	2,0	3,7	5,2	6,9	4,9	3,9	4,0
4,0	4,0	100 mg hefenucle-insaures Natrium	0,5	0,6	2,5	2,7	3,2	3,5	3,8	3,8

4. Versuche mit Hypoxanthin.

Hypoxanthin kann in vitro und in vivo als Spalt- und Oxydationsprodukt der Adenylsäure und Hefenucleinsäure auftreten. Aus letzterer entsteht es beispielsweise bei Einwirkung von Hundeleberextrakt [15]) und Dünndarmschleimhautextrakt [16]). Ueber die diuretische Wirkung von Hypoxanthin ist nichts bekannt. Intrajugulare Injektion einer 0,1—0,5 %igen Lösung von Hypoxanthin in physiologischer Kochsalzlösung soll geringe Blutdrucksteigerung bewirken. [17]) Wegen der geringen Löslichkeit würde das Hypoxanthin der intrajugular infundierten Ringerlösung zugesetzt. In der Vor- und Nachperiode wurde Ringerlösung allein, in der Versuchsperiode aus einer zweiten Mariotte'schen Flasche unter gleichem Druck Ringer-Hypoxanthinlösung 1:1000 infundiert. In einigen Versuchen wurde auch Ringer-

[15]) S. Amberg u. W. Jones: Z. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 73, S. 407.
[16]) P. Levene u. F. medigreleanu, Journ. biol. Chem. 1911, Bd. 9, S. 389.
[17]) E. L. Backmann, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 166 u. Degresz u. Dorléans, Cpt. rend. d. l'acad. des Sc. 1912, Bd. 154, S. 1109 u. 1913, Bd. 156, S. 93.

Hypoxanthinlösung intravenös injiziert. In allen Fällen kam es zu einer z. T. erheblichen Diuresesteigerung, die erst nach längerer Ringernachperiode wieder zur Norm zurückkehrte. Die Steigerung betrug bei Injektion von 5 ccm einer 0,1 %igen Hypoxanthinlösung etwa 80 %; bei Dauerinfusion wechselnder Mengen von Hypoxanthin-Ringerlösung 1:1000 (25—50 ccm) ca. 43—90 %. In einem Falle kam es zunächst zu einer rasch vorübergehenden leichten Diuresehemmung, der dann die Diuresesteigerung folgte.

5. Versuche mit Histamin.

Die Angaben über eine Beeinflussung der Diurese durch Histamin sind nicht einheitlich. Sowohl bei verschiedenen als auch bei der gleichen Tierart sind wechselnde Wirkungen festgestellt worden. Nach Dale und Laidlow[18]) ist die Harnausscheidung bei der Katze im Histaminschock stark herabgesetzt. Die Senkung des Blutdrucks gibt jedoch dafür keine genügende Erklärung, da nach Dicker[19]) auch die isolierte Niere auf Histamin mit einer Abnahme der Durchblutung und Verminderung der Diurese antwortet. Auch am Hund (Hashimoto)[20]) ist nach großen Histamingaben eine starke Abnahme der Diurese, selbst bei starkem Wasserangebot in Form von Kochsalzlösung festgestellt worden. Am Blasenfistelhund wurde durch subkutan verabreichtes Histamin sowohl die einfache Diurese als auch die provozierte Diurese nach Einführen von Wasser in den Magen (Molitor u. Pick)[21]) entweder vorübergehend oder für einige Stunden gehemmt. Hiller[22]) dagegen beobachtete eine Vermehrung der Diurese nach subkutaner Histaminapplikation. Als Ursache dieser Steigerung sieht er die Vermehrung der Harnstoffausscheidung an, die auch von Hashimoto[23]) festgestellt wurde.

Unter den gewählten Versuchsbedingungen führt Histamin intravenös gegeben beim Kaninchen sowohl zu einer Hemmung als auch zu einer Vermehrung der Diurese. Die Wirkung war bei kleinen — aber blutdrucksenkenden — und bei großen Gaben prinzipiell dieselbe. Zunächst kam es zu einer je nach

---

[18]) Dale, H. H. u. R. P. Laidlow: Journ. of physiol. 41, 318, 1910/11.
[19]) Dicker, E. C.: Soc. Biol. 99, 341, 1928.
[20]) Hashiomoto, H.: Journ. of pharmacol. 25, 381, 1923.
[21]) Molitor u. E. P. Pick: Arch. exp. Pathol. 1924, Bd. 101, S. 198.
[22]) Hiller, Journ. biol. Chem. 1926, Bd. 68, S. 833.
[23]) Hashiomoto: Journ. of pharmacol. 1923, Bd. 25, S. 381.

Gabengröße 5—15 Minuten dauernden Diuresehemmung, die 20—100 % betragen konnte. Anschließend daran trat in allen Fällen eine in der Regel etwa 15—40 Minuten, aber in einzelnen Fällen auch länger anhaltende Vermehrung der Diurese um 40—230 % auf. Alle Wirkungen waren reversibel.

Die zweiphasige Wirkung des Histamins auf die Diurese kann zunächst durch die Kreislaufwirkung erklärt werden. Die Diuresehemmung ist sicher z. T. die Antwort auf die schlechtere Durchblutung der Nierengefäße. Die Abnahme der Nierendurchblutung kommt im Histaminschock zum Ausdruck in einer starken Abnahme des Nierenvolumens (Dale und Laidlow) [24]) (Zipf) [25]). Auf welche Ursachen die Verminderung der Nierendurchblutung — Erweiterung peripherer Gefäßgebiete, Hemmung der Herztätigkeit oder Abnahme der zirkulierenden Blutmenge — zurückgeht, soll hier im Einzelnen nicht erörtert werden. Die zweite Phase der Diuresesteigerung ist zurückzuführen auf eine Erweiterung der Nierengefäße (Ganter u. Schrotzenmayer [26])) und auf die Zunahme des Nierenvolumens.

Histamin wirkt demnach in ähnlicher Weise auf die Diurese wie die adenosinartigen Stoffe. (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Wirkung von Histamin auf die Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
2,0 ccm	2,0	0,1 mg Histamin	1,6	3,7	3,6	3,1	2,8	2,3	1,9	1,9
3,2	3,1	0,4 „ „	1,9	5,6	5,2	4,6	3,8	3,5	3,1	3,2
3,6	3,6	2,5 „ „	0,5	2,7	8,8	9,2	7,1	4,2	3,7	3,6
2,8	2,9	5,0 „ „	0,3	2,6	5,8	5,9	3,3	3,0	2,9	2,7
2,4	2,6	1,0 „ „	0	0,9	3,8	3,7	4,9	3,5	2,9	2,7

6. Versuche mit Acetylcholin und Lentin.

Neben den adenosinartigen und histaminähnlichen Stoffen sind es die cholinähnlichen Substanzen, von denen wegen ihrer

[24]) Dale, H. H. u. P. P. Laidlow: Journ. of physiol. 41, 318, 1910/11.
[25]) Zipf, K.: unveröffentlichte Versuche.
[26]) Ganter, G. u. Schrotzenmayer, A.: Arch. exp. Pathol. 147, 123, 1929.

Kreislaufwirkung eine Beeinflussung der Diurese erwartet werden kann.

In unseren Versuchen wurden Acetylcholin und Lentin (Carbaminoylcholin) untersucht. Acetylcholin führte in Gaben von 0,002—0,1 mg, intravenös zugeführt, ähnlich wie Histamin zunächst zu einer rasch vorübergehenden, 5—10 Minuten anhaltenden Diuresehemmung, der in den meisten Fällen eine Vermehrung folgte, die etwas länger anhielt als die Diuresehemmung. Lentin hatte in denselben Gaben eine ähnliche Wirkung. Nur war hier die diuresesteigernde Wirkung nicht so stark ausgeprägt als bei Acetylcholin (Tabelle 5).

Tabelle 5.

Wirkung von Acetylcholin und Lentin auf die Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
3,5 ccm	3,6	0,002 mg Acetylcholein	2,6	3,3	3,9	3,7	3,5	3,6	—	—
3,6	3,6	0,01 mg „	1,9	5,5	5,3	4,5	4,1	3,6	3,6	—
3,4	3,5	0,1 mg „	1,1	2,8	7,8	5,7	5,1	4,0	3,7	3,8
4,4	4,2	0,01 mg Lentin	2,4	3,7	5,9	6,2	5,4	4,7	4,3	4,3
4,3	4,2	0,1 mg „	0,6	1,5	5,2	6,8	5,5	5,1	4,2	3,9

Die diuresehemmende Wirkung der beiden Cholinabkömmlinge kann wieder erklärt werden durch die verminderte Durchblutung. Eine solche Abnahme der Nierendurchblutung ist beim Hunde an der Verminderung des Ausflusses aus der Nierenvene festgestellt worden. Onkometrisch wurde eine passive Volumenverminderung der Niere mit nachfolgender Volumenzunahme nachgewiesen. Letztere weist auf eine bessere Durchblutung der Niere hin, wodurch die Diuresesteigerung in der zweiten Phase erklärlich wird.

[27]) Literatur bei Feldberg, W. u. E. Schilf, Histamin, I. Springer, Berlin, 1930, S. 267 ff.

7. Versuche mit Eutonon.

Der Kreislaufwirksame Leberextrakt Eutonon, der neben unbekannten Komponenten auch cholinähnliche Stoffe enthält, führt, wie bekannt, zu einer Erweiterung der peripheren Gefäße. Im Gefolge davon kommt es zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks. Nach den Untersuchungen von Zipf nimmt die Nierendurchblutung zunächst ab, was sich in einer Verkleinerung des Nierenvolumens zeigt. Die Volumverminderung der Niere ist nur z. T. passiv durch die Blutdrucksenkung bedingt. Daneben kommt es noch zu einer gegenregulatorischen aktiven Verengerung der Nierengefäße.

Wie demnach zu erwarten war, führte Eutonon zu einer Beeinflussung der Diurese. In Gaben von 0,5—1,0 ccm bewirkte Handelseutonon bei intravenöser Applikation eine etwa 5 Minuten anhaltende Hemmung der Diurese des Kaninchens. Die Harnausscheidung kann dabei auf die Hälfte oder auf ein Drittel des Normalwertes abnehmen. Die Diuresehemmung wurde abgelöst durch eine Vermehrung der Diurese, die bis 260 % des Normalwertes betragen konnte. Die Wirkung war gut reversibel (Tabelle 6).

Tabelle 6.

Wirkung von Eutonon auf die Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
3,8 ccm	3,9	0,5 ccm Eutonon	1,4	3,9	4,8	4,2	4,0	3,9	3,7	—
3,6	3,6	1,0 ccm Eutonon	0,7	3,2	8,1	9,4	7,5	4,4	3,9	3,5

8. Versuche mit Kallikrein, Padutin.

Ueber die Beeinflussung der Diurese durch Kallikrein liegen bereits Versuche von den Entdeckern des Kallikreins (Frey u. Kraut) [28]) selbst vor. Sie fanden, daß Kallikrein bei gesunden Nieren eine kurzdauernde Aufhebung der Harnausscheidung be-

[28]) E. K. Frey u. H. Kraut: Arch. exp. Pathol. 1928, Bd. 133, S. 1.

wirkt, der meist eine leichte Diuresesteigerung folgt. Bei geschädigten Nieren kann eine langdauernde Anurie auftreten. Die Diuresehemmung geht parallel mit der Senkung des arteriellen Blutdrucks und mit einer Abnahme des Nierenvolumens. Die Abnahme der Nierendurchblutung ist jedoch nach Zipf [29]) nicht ausschließlich auf die Blutdrucksenkung zurückzuführen. Zum Teil werden die Nierengefäße aktiv im Dienste der Gegenregulation des Kreislaufs verengert. Eine direkte vasokonstriktorische Wirkung des Kallikreins auf die Nierengefäße tritt, wie Frey und Kraut [30]) schon nachgewiesen haben, nicht auf. Die aktive Verengerung der Nierengefäße läuft wahrscheinlich über pressoreceptorische Nerven der Niere.

Die von Frey u. Kraut [30]) für den Hund erhobenen Befunde konnten für das Kaninchen bestätigt werden. In allen Versuchen bewirkte intravenös zugeführtes Kallikrein zunächst eine 5—10 Minuten anhaltende Diuresehemmung. Die Harnausscheidung sank dabei auf etwa 20—30 % des Normalwertes. Anschließend daran trat häufig eine Vermehrung der Harnausscheidung ein, die über 100 % betragen konnte und nach etwa 20 Minuten wieder zum Normalwert zurückkehrte. (Tabelle 7).

Tabelle 7.

Wirkung von Kallikrein (Padutin) auf die Diurese.

Harnausscheidung (Fünfminutenportionen) in ccm nach Minuten.

5 Min.	10	Injektion von	15	20	25	30	35	40	45	50
2,9 ccm	2,8	1,0 ccm Padutin	0,9	0,9	1,1	1,8	2,5	2,9	3,4	2,8
3,2	3,3	2,0 ccm Padutin	0,8	0,9	2,5	3,0	3,4	3,8	3,5	2,1

III. Besprechung der Ergebnisse.

Alle untersuchten Stoffe zeigen mit Ausnahme des Hypoxanthins eine qualitativ gleichartige Wirkung. In einer ersten kurzdauernden Periode tritt eine Diuresehemmung auf. Ihr folgt meist eine länger dauernde Diuresesteigerung. Die Gleichartig-

[29]) Zipf, K.: unveröffentlichte Versuche.
[30]) F. K. Frey u. H. Kraut: Arch. exp. Pathol. 1928, Bd. 133, S. 1.

keit der Erscheinungen läßt auf einen gemeinsamen Mechanismus schließen.

Die Diuresehemmung folgt in allen Fällen sofort auf das Stadium der Blutdrucksenkung. Die starke anfängliche Herabsetzung des arteriellen Blutdrucks bei intravenöser Injektion muß zu einer schlechteren Durchblutung der Nieren und so zu einer Hemmung der Diurese führen. Die Abnahme der Harnsekretion wird weiter gefördert durch eine von der Blutdrucksenkung ausgelöste gegenregulatorische aktive Verengung der Nierengefäße, wodurch die Durchblutung der Niere eine weitere Abnahme erfahren muß. Die Steigerung der Diurese setzt erst nach der Diuresehemmung ein, wenn die Blutdrucksenkung durch gegenregulatorische Maßnahmen des Kreislaufapparates wieder ausgeglichen ist. Mit dem Wiederanstieg des Blutdrucks zur Norm muß die Diurese wieder besser werden. Trotz des normalen Blutdruckes bleibt unter der Wirkung der injizierten Stoffe und Extrakte noch längere Zeit eine Umformung des ganzen Strombettes bestehen. Periphere Gefäßerweiterung, Förderung des Blutrückflusses nach dem Herzen und Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge führen zu einer besseren Durchblutung der Nieren und zur Steigerung der Diurese. Auch an die örtliche Bildung von gefäßerweiternden Stoffen in der Niere während der initialen Abnahme der Nierendurchblutung ist zu denken. Die Förderung der Diurese wäre dann auf eine reaktive Hyperämie zurückzuführen.

Neben den erwähnten Faktoren spielen bei dem zweiphasigen Verhalten der Diurese wahrscheinlich noch Wasserverschiebungen zwischen Blut und Gewebe eine Rolle, wie sie gerade für das Histamin und Pepton bekannt sind. Die untersuchten Stoffe und Extrakte gehören zu den Kapillargiften, die neben der Erweiterung eine vermehrte Durchlässigkeit der Kapillaren hervorrufen und den Abstrom des Blutwassers nach dem Gewebe begünstigen. Bei verminderter Nierendurchblutung würde demnach im ersten Stadium der Blutdrucksenkung auch weniger disponibles Wasser für die Nierenausscheidung zur Verfügung stehen. Mit dem Erfolg der Gegenregulation wird auch der Rückstrom des Wassers aus dem Gewebe in die Blutbahn und seine wenn auch verspätete, dafür aber vermehrte Ausscheidung einsetzen.

Zusammenfassung.

Die körpereigenen kreislaufwirksamen Stoffe — adenosinartige, cholinähnliche, histaminähnliche Stoffe und Kallikrein — führen nach einer meist kurz dauernden Hemmung zu einer Steigerung der Wasserdiurese.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 22. November 1906 in Münster i. W. Zuerst besuchte ich 5 Jahre die Volksschule, dann das Staatliche Paulinische Gymnasium zu Münster, das ich Ostern 1928 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich studierte Medizin in Kiel und Münster, wo ich im April 1931 die medizinische Vorprüfung und im Juli 1934 das medizinische Staatsexamen bestand. Ich war als Medizinalpraktikant in der Hüffer-Stiftung und Clemenshospital zu Münster i. Westf. Zur Zeit bin ich Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Clemenshospitals.

Theodor Joka.